

*Мещанинов В.Н.^{1,2}, Гаврилов И.В.^{1,2},
Вержбицкая Т.Ю.¹, Кириллова В.В.^{1,2},
Лукаш В.А.^{1,2}, Черепанова Н.М.^{1,3},
Тухбатуллина Т.Р.², Трубачев С.Д.²,
Зведенинова У.В.², Ванчугова Н.Н.²,
Щербаков Д.Л.^{1,2}, Жиборкин Г.В.¹, Фертикова Н.С.²*

ПРОБЛЕМА ЦИФРОВИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ СОСТАВЛЯЮЩИХ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА В СВЕТЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ГЕРОДИАГНОСТИКИ

- ¹ ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;
² ФГБОУ ВО Уральский государственный университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;
³ Центральная городская больница №3
г. Екатеринбурга, Российская Федерация

Резюме

Целью исследования было выявить и сравнить информативность основных биохимических, клеточно-гематологических и функционально-психологических биомаркеров, отражающих процессы физиологического и ускоренного (патологического) старения организма пациентов разного пола и возраста для повышения степени персонализации их использования в диагностике биологического возраста.

Материалы и методы. Было проведено клиническое рандомизированное параллельное контролируемое исследование, в котором изучалась возрастная динамика биохимических, включая перекисное окисление липидов и антиокислительную ак-

тивность (ПОЛ и АОА), клеточно-гематологических, включая стволовые полипотентные гемопоэтические клетки CD34+, и функционально-психологических показателей организма практически здоровых людей при физиологическом старении и ускоренном полиморбидной патологией, зафиксированным по состоянию их биологического возраста (БВ). Всего обследовано 5290 пациентов-добровольцев: 3390 лиц мужского пола и 1900 лиц женского пола. Обследуемые пациенты имели календарный возраст (КВ) от 18 до 93 лет, были разделены по полу и по состоянию здоровья (практически здоровые пациенты и пациенты с полиморбидной патологией, имеющие ускоренное старение - в соотношении 1 : 1).

Результаты. Биохимические, клеточно-гематологические и функционально-психологические показатели организма в разной степени отражали темп старения и длительность предстоящей продолжительности жизни. Функционально-психологические показатели наиболее оптимально отражали темп старения организма, поскольку оказались самыми календарно-возраст-зависимыми. Биохимические и клеточно-гематологические показатели не обнаружили столь высокой возрастной зависимости, в большей степени являясь более устойчивыми и консервативными, отражали стабильность гомеостаза организма и, по-видимому, вероятную продолжительность жизни.

Вывод. Судя по результатам корреляционного анализа, биологический возраст лиц разного пола и состояния здоровья, рассчитанный с использованием дополнительных производных от измеряемых базовых величин, особенно — в случае использования для этого функционально-психологических показателей, наиболее значимо отражает темп старения, в отличие от биовозраста, рассчитанного с использованием только базовых показателей прямого измерения.

Ключевые слова: клеточные, функциональные, биохимические маркеры процесса старения, цифровизация, персонализация, геродиагностика

Введение

В настоящее время существуют несколько гипотез старения, которые имеют многочисленные фактические подтверждения своей значимости и доказывают существование различных механизмов старения [1, 16]. Предположительно механизмы старения имеют различный вклад в процесс возрастной инволюции конкретного организма: у конкретного индивида одни из них являются ведущими, другие — второстепенными [8, 9, 12, 13]. Также возможно, что в онтогенезе индивида происходит изменение в структуре механизмов старения, вклад одних может возрастать, а других снижаться. Подтверждением этих предположений является то, что до сих пор нет заметных успехов массового практического применения геропротекторов у человека [2, 7, 11]. Существующие как стандартные диагностические, так и массовые геропротекторные мероприятия, способные в отдельных случаях показывать хорошие результаты, в среднем, как правило, малоэффективны [10].

При этом до сих пор не существует четкого понимания диагностической ценности возраст-зависимых показателей. Неизвестно, равнозначны ли они, насколько адекватно отражают влияние на организм патологий и геропротекторной терапии. Соответственно непонятны возможности использования значения биологического возраста, рассчитанного с помощью таких возраст-зависимых показателей, в оценке темпа старения в условиях патологий и их коррекции. Остаются не изученными возможности исследования показателя биологического возраста в прогнозировании вероятной продолжительности жизни. В связи с этим, выяснение способности индивидуальных и группово-ориентированных маркеров старения отражать состояние здоровья и действие на организм патологий и их коррекции является актуальным направлением современной геронтологии [3, 15].

По-видимому, ведущие механизмы старения пациента можно также (от обратного) выявить по эффективности действия на него геропротекторных воздействий. Однако, известный в медицине способ «диагностики путем назначения пробной тера-

пии» для подбора пациенту геропротективных воздействий (терапия *ex juvantibus*) не во всем оправдан по экономическим, этическим и другим соображениям [1, 13, 10, 16].

Индивидуальные (единичные), особенные и всеобщие (в диапазоне от всей человеческой популяции до отдельных групп людей, различающихся по полу, возрасту, состоянию здоровья и типу старения и т.д.) механизмы старения организма пациента (как философские категории), по нашему представлению и предположению, должны отражаться в состоянии его (их) основных доступных медицине и реабилитологии устойчивых, простых и надежных в измерении («рутинных») показателей, таких как биохимические показатели периферической крови, включая свободно-радикальные, клеточно-гематологические, включая состояние пула клеток-предшественников — стволовых клетках, и неинвазивные функционально-психологические показатели.

Цель исследования

Выявить и сравнить информативность основных биохимических, клеточно-гематологических и функционально-психологических биомаркеров, отражающих процессы физиологического и ускоренного (патологического) старения организма пациентов разного пола и возраста для повышения степени персонализации их использования в диагностике биологического возраста.

Материалы и методы

Было проведено клиническое рандомизированное параллельное контролируемое исследование, в котором изучалась возрастная динамика биохимических, включающей ПОЛ и АОА, клеточно-гематологических с исследованием содержания стволовых полипотентных гемопоэтических клеток CD34+ в крови и функционально-психологических показателей при физиологическом и ускоренном полиморбидной патологией старении. Исследование было выполнено в лаборатории антивозрастных технологий института медицинских клеточных технологий (ИМКТ) (г. Екатеринбург) в период с 2012 по 2020 гг. Всего об-

следовано 5290 пациентов-добровольцев: 3390 лиц мужского пола и 1900 лиц женского пола. У пациентов, привлеченных для клинических исследований, получали информированное согласие. Обследуемые пациенты имели КВ от 18 до 93 лет, были разделены по состоянию здоровья и полу (1. практически здоровые пациенты с физиологическим типом старения и 2. пациенты с полиморбидной патологией, имеющие ускоренное старение — в соотношении 1 : 1), а также в части исследования обсуждение результатов проводилось с учетом возрастных групп (18-39 лет — молодой, 40-59 лет — средний, 60-93 лет — пожилой и старческий).

Группа практически здоровых пациентов (испытуемых) были составлена из пациентов профилактических осмотров — не беременных, не имеющих официально установленных диагнозов, не предъявляющих жалоб на момент обследования и имеющих скрининговые клиничко-диагностические показатели организма (общий анализ крови и мочи, ЭКГ, рентгенологические показатели грудной клетки) в пределах референсных значений.

Группа пациентов с ускоренным старением были составлена из пациентов, имеющих полиморбидную патологию: несколько хронических нозологий 1-2 степени (стадии) тяжести в стадии стойкой ремиссии. У пациентов женского пола преобладали поражения межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией, последствия внутричерепной травмы, церебральный атеросклероз, органическое эмоционально лабильное расстройство, осложненная катаракта, другие старческие катаракты. У пациентов мужского пола преобладали последствия черепно-мозговой травмы с постконтузионным синдромом, органическое эмоционально лабильное астеническое расстройство, поражения межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией, церебральный атеросклероз, болезни мужских половых органов, легкие когнитивные расстройства и гипертензионная энцефалопатия.

Критерием исключения пациентов из исследования (из обеих групп) служило наличие у них любых видов острых патологий, обострений хронических патологий, инфекционных за-

болеваний, травм, операций в предшествующий исследованию за календарный 1 год, выраженной психической патологии, выраженных нарушений двигательных функций (в частности ходьбы) и других состояний, не позволяющих проведение им оценки биологического возраста по нашим методикам, предполагающим легкие функциональные нагрузочные пробы.

У пациентов женского и мужского пола разного возраста в крови, забранной из кубитальной вены, после центрифугирования на медицинской центрифуге СМ-6МТ (ELMI, г. Рига, Латвия) при 2,5 тыс. об./мин в течение 15 минут и получения сыворотки крови определяли стандартизированные биохимические показатели на автоматических биохимических анализаторах Chem Well (Combi, Awareness Technology, США или COBAS c111, Roche Diagnostics, Германия: общий белок, альбумин, глобулины, α 1-, α 2-, β -, γ -глобулины, креатинин, мочева кислота, мочевины, глюкоза, лактат, общие липиды, триглицериды (ТГ), холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), активность аминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ); на спектрофотометре сканирующем UNICO-2802 (UNICO, Япония: пептиды средней молекулярной плотности (СМП), показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности (ПОЛ и АОА) — диеновые конъюгаты (ДК), а также в цельной стабилизированной антикоагулянтном крови — активность каталазы и пероксидазы, перекисную резистентность эритроцитов (ПРЭ), осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ); на люминометре – фотометре Lucy 3 с двойным диспенсером и встроенным компьютером (Anthos Labtec Instruments, США: светосумму хемилюминесценции (ХЛС), амплитуду хемилюминесценции (ХЛh) сыворотки крови в качестве дополнительного показателя ПОЛ/АОА.

Определение суммарного содержания стволовых гемопоэтических клеток и прогениторных клеток по маркеру CD34+ в периферической крови производилось после обработки лизирующим эритроциты раствором «BD FACS» (США), выде-

ления кардиоцитов центрифугированием и их промывки «BD CellWash» (США) на проточном цитофлуориметре «BD FACS Canto II» Becton & Dickinson (США) с использованием моноклональных антител [13].

В цельной стабилизированной антикоагулянтом крови на гематологическом анализаторе определяли гематологические показатели (лейкоциты (WBC), эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), анизоцитоз эритроцитов (RDW-CV), анизоцитоз эритроцитов (RDW-SD), тромбоциты (PLT), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), средний объем тромбоцита (MPV), коэффициент крупных тромбоцитов (P-LCR), тромбокрит (PCT), нейтрофилы (NEUT), незрелые гранулоциты (IG), лимфоциты (LYMPH), моноциты (MONO), эозинофилы (EO), базофилы (BASO), нейтрофилы (NEUT), незрелые гранулоциты (IG), лимфоциты (LYMPH), моноциты (MONO), эозинофилы (EO), базофилы (BASO), нормобласты (NRBC)).

Также неинвазивно определяли функционально-психологические показатели организма человека (артериальное давление систолическое (АДС), артериальное давление пульсовое (АДП), диапазон Q-T на электрокардиограмме, скорость распространения пульсовой волны (СПВ), задержка дыхания на вдохе (ЗДвдох), задержка дыхания на выдохе (ЗДвыдох), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), аккомодация хрусталика глаза (АГ), острота слуха при частоте 4000 гц (ОС), статическая балансировка (СБ), субъективная оценка здоровья (СОЗ), Тест Векслера (ТВ)).

Полученные базовые данные прямых измерений, а также в части моделей — дополнительно производные этих величин (частное от деления как показатель соотношения величин, их произведение и др.) биохимических, гематологических и функционально-психологических исследований использовалась для построения математических моделей по оценке темпов старения человека в моделях БВ. Для определения темпа старения

пациентов использовали патенты на способы определения БВ, в основу которых эти приемы были заложены [4, 5, 6].

Статистическая обработка результатов. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием непараметрических и параметрических критериев статистики. Удаление выпадающих значений из совокупностей проводили с достоверностью $p < 0,05$. Для каждой совокупности вычисляли среднюю арифметическую величину, стандартную ошибку средней величины. Для оценки статистически значимых отличий между сравниваемыми группами использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных совокупностей и непараметрический критерий Вилкоксона для связанных совокупностей. Наличие взаимосвязи показателей определяли путем вычисления коэффициента парной корреляции Пирсона (r) и его значимости по параметрическим критериям. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с процессором Intel Core Duo 1,3 GHz в операционной среде Microsoft Windows 10 в программе Excel 2010. Критерием достаточных статистически значимых различий сравниваемых средних величин считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Для выявления маркеров старения и оценки их диагностической значимости у пациентов мужского и женского пола изучена возрастная динамика биохимических показателей сыворотки крови, в том числе ПОЛ и АОА, клеточно-гематологических и функционально-психологических показателей в условиях физиологического и ускоренного старения (табл. 1, 2, 3).

На основании наличия у показателей в условиях физиологического старения линейной статистически значимой возрастной динамики по средним значениям и их статистически значимой корреляции с КВ им присваивался статус – «маркер старения».

Установлено, что возрастная динамика проявлялась в известной степени среди всех групп изученных нами показателей. У практически здоровых пациентов из 16 биохимических показателей выделены маркеры старения: 8 (50%) у женщин (альбу-

мины, мочевая кислота, ТГ, ХС ЛПВП, мочеви́на, глюкоза, ХС ЛПОНП, глобулины) и 6 (37,5%) у мужчин (альбумины, общий белок, мочеви́на, глюкоза, ХС ЛПОНП, АЛТ); из 5 показателей ПОЛ и АОА выделены маркеры старения: 4 (80%) у женщин (ХЛС и ДК сыворотки крови, каталаза и пероксидаза эритроцитов) и 2 (40%) у мужчин (ХЛС, ХЛh сыворотки крови); из 22 гематологических показателей выделены маркеры старения: 5 (22,7%) у женщин (СОЭ, RBC, RDW, ОРЭ, MCV) и 11 (50%) у мужчин (СОЭ, RDW, HGB, RBC, ПРЭ, НСТ, MCH, MID%, PLT, PDW, PCT%); из 15 функционально-психологических показателей выделены маркеры старения: 11 (73,3%) у женщин (АДП, СПВ, ЗДвдох, ЗДвыдох, ЖЕЛ, АК, ОС, СБ, СОЗ, ТВ, Q-T) и 10 (66,7%) у мужчин (АДС, СПВ, ЗДвдох, ЖЕЛ, АК, ОС, СБ, СОЗ, ТВ, Q-T).

Для выяснения степени связи информативности маркеров старения с календарным возрастом, их условно разделили на позитивные и негативные. Позитивными маркерами старения обозначили показатели, которые имели общую однонаправленную (либо уменьшающуюся, либо увеличивающуюся) с возрастом динамику при физиологическом и ускоренном старении. Негативные маркеры старения — соответственно — показатели, которые не имели общей динамики при физиологическом и (или) ускоренном старении.

Для изучения возрастной динамики показателей в условиях ускоренного старения привлекали пациентов с полиморбидной патологией. Полиморбидная патология является моделью ускоренного старения, что было подтверждено в клинических исследованиях на пациентах мужского и женского пола по состоянию БВ [2, 3, 7, 10]. В возрасте 18-39 лет у пациентов мужского пола с полиморбидной патологией БВ выше, чем у практически здоровых пациентов того же пола и возраста на +19,2% ($p < 0,001$), у пациентов женского пола с полиморбидной патологией БВ выше, чем у практически здоровых пациентов того же пола и возраста на +22,2% ($p < 0,001$).

Установлено, что часть показателей имела общую однонаправленную по знаку динамику при физиологическом и

ускоренном старении (имели признаки позитивных маркеров старения), а часть не имела таковой (являлись негативными маркерами старения) (табл. 1, 2, 3).

Таблица 1

Изменение наиболее значимых биохимических показателей-маркеров периферической крови в условиях физиологического и ускоренного старения человека

Показатели	Пациенты	Старение		Отличие в %, достоверность
		физиологическое	ускоренное	
Общий белок, г/л сыворотки крови	женщины	70,99±0,65	73,03±0,49	+2,9% *
	мужчины	73,67±0,92	71,01±0,21	-3,6% **
Альбумин, г/л сыворотки крови	женщины	48,3±0,2	46,7±1,4	-3,4% *
	мужчины	49,4±0,3	47,8±0,7	-3,1% *
Глобулины, г/л сыворотки крови	женщины	22,9±0,4	22,9±1,2	-0,4%
	мужчины	21,9±0,3	21,5±0,8	-1,9%
Пептиды средней молекулярной плотности (СМП), отн. ед. Е сыворотки крови	женщины	0,263±0,005	0,293±0,003	+11,4% ***
	мужчины	0,289±0,006	0,284±0,001	-1,7%
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), Е/л сыворотки крови	женщины	21±0,3	20,9±0,4	-0,5%
	мужчины	21,7±0,5	21,6±0,4	-0,2%
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Е/л сыворотки крови	женщины	13,6±0,3	15,1±0,5	+10,9% **
	мужчины	18,4±0,7	20,3±0,6	+10,4% *
Глюкоза, мМоль/л сыворотки крови	женщины	4,99±0,04	5,11±0,06	+2,4%
	мужчины	5,11±0,06	4,91±0,04	-3,8% **
Триглицериды, мМоль/л сыворотки крови	женщины	1,27±0,02	1,38±0,03	+8,7% **
	мужчины	1,26±0,04	1,97±0,05	+57,3% ***
Холестерин общий, мМоль/л сыворотки крови	женщины	4,93±0,04	4,92±0,06	-0,1%
	мужчины	4,52±0,06	5,09±0,05	+12,6% ***
Мочевая кислота, мкМоль/л сыворотки крови	женщины	213,5±3,2	237,7±5,8	+11,4% ***
	мужчины	313,5±5,9	318,3±5,9	+1,6%
Мочевина, мМоль/л сыворотки крови	женщины	5,4±0,3	5,3±0,6	-1,9%
	мужчины	7,6±0,3	6,6±0,5	-13%
Светосумма хемилюминесценции (ХЛ S) сыв. крови, отн. ед.	женщины	5603±239	5758±127	+2,8%
	мужчины	4824±462	6108±78	+26,6% ***

Показатели	Пациенты	Старение		Отличие в %, достоверность
		физиологическое	ускоренное	
Амплитуда (максимальная) хемилюминесценции (ХЛ h) сыв. крови, отн. ед.	женщины	60±3,5	58,5±1,6	-2,6%
	мужчины	78,4±4,5	71,7±0,7	-8,5%
Диеновые конъюгаты (ДК) сыв. крови, Е при длине волны 232 нм / 213 нм	женщины	1,48±0,05	1,86±0,05	+25,5% ***
	мужчины	1,61±0,09	1,74±0,03	+8,1%
Каталаза, мккат/г гемоглобина эритроцитов цельной крови	женщины	2,91±0,07	2,32±0,05	-20,2% ***
	мужчины	2,59±0,1	2,09±0,02	-19,6% ***
Пероксидаза, мккат/г гемоглобина эритроцитов цельной крови	женщины	27,52±0,7	32,23±0,63	+17,1% ***
	мужчины	27,88±0,98	35,6±0,32	+27,7% ***

Примечание: статистическая значимость $p < 0,05$ — *, $p < 0,01$ — **, $p < 0,001$ — ***.

Таблица 2

Изменение наиболее значимых клеточно-гематологических показателей-маркеров цельной периферической крови в условиях физиологического и ускоренного старения человека

Показатели	Пациенты	Старение		Отличие в %, достоверность
		физиологическое	ускоренное	
Стволовые кроветворные полипотентные клетки CD 34+ (1/1000 кариоцитов)	женщины	0,0162±0,003	0,0137±0,002	-15,4% *
	мужчины	0,0183±0,002	0,0118±0,002	-35,5%, *
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч	женщины	7,85±0,61	10,82±0,47	+35,5% ***
	мужчины	3,91±0,33	6,51±0,1	+66,7%, ***
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	женщины	3,65±0,06	3,64±0,04	-0,2%
	мужчины	4,24±0,08	4,11±0,01	-3,3%
Гемоглобин, г/л	женщины	124,4±1,5	125,4±1,1	+0,8%
	мужчины	142,6±1,7	137,5±0,4	-3,6% **
Гематокрит, %	женщины	38,93±0,25	38,58±0,46	-0,9%
	мужчины	44,55±0,33	43,53±0,15	-2,3%
Однородность эритроцитов, отн. ед.	женщины	-	-	-
	мужчины	12,7±0,09	13,56±0,26	+6,7% **

Показатели	Пациенты	Старение		Отличие в %, достоверность
		физиологическое	ускоренное	
Средний объем эритроцита, фл	женщины	84,7±0,37	-	-
	мужчины	87,0±0,48	85,9±2,9	-1,3%
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	женщины	25,8±0,15	-	-
	мужчины	26,8±0,16	26,7±1,00	-3%
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	женщины	2,32±0,05	-	-
	мужчины	2,93±0,07	2,94±0,34	+0,1%
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	женщины	262,4±5,3	-	-
	мужчины	251,7±5,7	246,1±8,5	-2,2%
Осмотическая резистентность (ОРЭ), % гемолиза	женщины	4,47±0,22	4,72±0,18	+5,7%
	мужчины	4,29±0,29	5,51±0,1	+28,2% **
Перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ), % гемолиза	женщины	2,44±0,11	2,17±0,08	-11,2% *
	мужчины	2,28±0,15,	1,78±0,03	-21,9% ***

Примечание: статистическая значимость $p < 0,05$ — *, $p < 0,01$ — **, $p < 0,001$ — ***.

На основании изучения динамики показателей-маркеров в условиях физиологического и ускоренного старения у пациентов были выявлены позитивные и негативные маркеры старения.

У пациентов женского пола позитивными маркерами старения оказалось 19 показателей (биохимические — 8: альбумин, мочевая кислота, ТГ, ХС ЛПВП, ХЛС, ДК, каталаза и пероксидаза эритроцитов; гематологические — 1 : СОЭ; функционально-психологические — 10: АДП, СПВ, ЗД вдох, ЗД выдох, ЖЕЛ, АК, ОС, СБ, СОЗ, ТВ), негативными маркерами старения были 7 показателей (биохимические — 4 : глобулины, ХС ЛПОНП, глюкоза, мочевины; гематологические — 2: ОРЭ, RBC; функционально-психологические — 1 : диапазон Q-T в электрокардиограмме).

Таблица 3

Изменение наиболее значимых функционально-психологических показателей-маркеров организма в условиях физиологического и ускоренного старения человека

Показатели	Пациенты	Старение		Отличие в %, достоверность
		физиологическое	ускоренное	
Артериальное давление систолическое (АДС), мм рт.ст.	женщины	121,8±0,5	129,7±0,8	+6,5% ***
	мужчины	128,6±0,7	128±0,3	-0,5%
Артериальное давление пульсовое (АДП), мм рт.ст.	женщины	44,2±0,4	52±0,6	+17,6% ***
	мужчины	47,4±0,6	48,7±0,2	+2,6% *
Диапазон Q-T на электрокардиограмме, с	женщины	0,369±0,001	0,361±0,001	-2,2% ***
	мужчины	0,355±0,002	0,351±0,001	-1,1% *
Скорость распространения пульсовой волны, м/с	женщины	4,62±0,03	5,13±0,03	+10,9% ***
	мужчины	4,8±0,06	5,03±0,02	+4,9% ***
Задержка дыхания на вдохе (ЗДвдох), с	женщины	40,2±0,6	30,1±0,6	-25,2% ***
	мужчины	58,2±0,9	45,2±0,4	-22,3% ***
Задержка дыхания на выдохе (ЗДвыдох), с	женщины	25,2±0,3	21,7±0,4	-14% ***
	мужчины	30,4±0,4	25,4±0,2	-16,4% ***
Жизненная емкость легких, (ЖЕЛ), л	женщины	2692,2±30,5	2362±37,6	-12,3% ***
	мужчины	4205,3±43,9	3722,1±23,2	-11,5% ***
Аккомодация глаза (АК), дптр	женщины	5,13±0,11	4,51±0,13	-12,2% ***
	мужчины	5,34±0,14	4,47±0,05	-16,2% ***
Острота слуха (ОС), дБ при частоте 4000 гц	женщины	17,4±0,4	25,5±0,8	+46,6% ***
	мужчины	23,2±0,8	35,7±0,5	+53,6% ***
Статическая балансировка (СБ), с	женщины	10,9±0,3	4,3±0,1	-60,7% ***
	мужчины	21,8±0,9	7,7±0,1	-64,7% ***
Субъективная оценка здоровья (СОЗ), отн. ед.	женщины	10,1±0,2	16,6±0,3	+65% ***
	мужчины	9,5±0,3	15,5±0,1	+64% ***
Тест Векслера (ТВ), отн. ед	женщины	51,2±0,5	40,3±0,7	-21,3% ***
	мужчины	46,7±0,7	36,8±0,3	-21,3% ***

Примечание: статистическая значимость $p < 0,05$ — *, $p < 0,01$ — **, $p < 0,001$ — ***.

У пациентов мужского пола позитивными маркерами старения оказались 15 показателей (биохимические — 2 : общий белок, альбумин, ХЛС; гематологические — 4 СОЭ, HGB, RDW, CD34+; функционально-психологические — 9: АДС, СПВ, ЗДвдох, ЖЕЛ, АК, ОС, СБ, СОЗ, ТВ), негативными маркерами старения — 13 показателей (биохимические — 4 : АЛТ, ХС ЛПОНП, глюкоза, мочеви́на, ХЛh; гематологические — 8: ПРЭ, RBC, HCT, MCH, MID%, PLT, PDW, PCT; функционально-психологические — 1: диапазон Q-T).

Таким образом, среди функционально-психологических показателей преобладали позитивные маркеры старения, имеющие общую динамику при физиологическом и ускоренном старении. Среди биохимических и клеточно-гематологических показателей преобладали негативные маркеры старения, у которых отсутствовала какая-либо однонаправленная динамика с увеличением КВ как при физиологическом, так и при ускоренном старении. Следует заметить в сопоставлении с нашими предыдущими данными, что у человека (мужчин) общими маркерами старения оказались: 1 позитивный (альбумин), 2 негативных (MID% и PLT) [2].

Была оценена также возможность оценки темпа старения и вероятной продолжительности жизни пациентов по биологическому возрасту (БВ), рассчитанному с использованием биохимических, клеточно-гематологических и функционально-психологических показателей в условиях физиологического и ускоренного старения. Используя исходные (базовые) и показатели соотношения (рассчитанные из базовых показателей посредством их перемножения или деления) практически здоровых пациентов были созданы уравнения расчета вариантов БВ. Корреляция этих 2-х различных вариантов оценки БВ с КВ представлены на рисунке 1 (только в группе практически здоровых людей).

У практически здоровых пациентов максимальный коэффициент корреляции БВ с КВ был рассчитан при использовании базовых изначально

полученных путем измерений показателей и производных

от них показателей функционально-психологических показателей (у мужчин $0,873 \pm 0,005$, $p < 0,001$; у женщин $0,844 \pm 0,009$, $p < 0,001$).

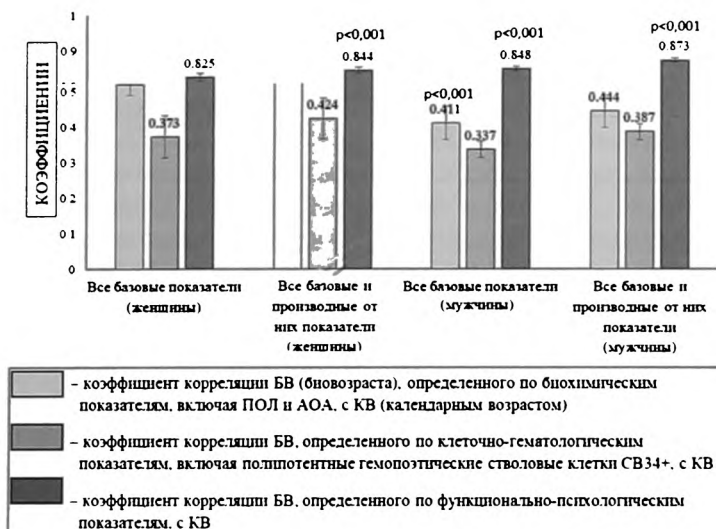


Рисунок 1. Корреляция календарного (КВ) и биологического возраста (БВ) пациентов мужского и женского пола (имеющих физиологический тип старения), рассчитанных с помощью базовых и производных от них показателей: биохимических, клеточно-гематологических и функционально-психологических.

Биологический возраст, рассчитанный с использованием производных функционально-психологических показателей, максимально коррелирует с КВ в отличие от БВ, рассчитанного с использованием биохимических и клеточно-гематологических показателей. БВ, рассчитанный с использованием позитивных маркеров старения, в отличие от БВ, рассчитанного с использованием негативных маркеров старения, отражает темп старения не только в условиях физиологического старения, но и в условиях ускоренного старения, а также терапии старения.

БВ в определенной степени призван прогностически отражать вероятную продолжительность жизни человека.

Заключение

Биохимические показатели, включающие ПОЛ и АОА, клеточно-гематологические показатели, включающие стволовые полипотентные гемопоэтические клетки CD34+, и функционально-психологические показатели организма в разной степени отражают темп старения и будут прогнозировать меру предстоящей продолжительности жизни. Среди функционально-психологических показателей, преобладали позитивные маркеры старения, имеющие однонаправленную с возрастом динамику при физиологическом и ускоренном старении. Среди биохимических и клеточно-гематологических показателей, наоборот, чаще встречались маркеры предстоящей продолжительностью жизни, о которые в большей степени отражали устойчивые гомеостатические возможности организма - преобладали негативные маркеры старения, у которых отсутствовала однонаправленная динамика при физиологическом и ускоренном старении.

Биологический возраст, рассчитанный с использованием интегральных функционально-психологических показателей, наиболее оптимально по практической значимости отражал темп старения. Судя по результатам корреляционного анализа, биологический возраст, рассчитанный с использованием дополнительных производных от измеряемых базовых величин, особенно – в случае использования для этого функционально-психологических показателей, наиболее практически значимо и реально отражал темп старения, в отличие от биовозраста, рассчитанного с использованием только базовых показателей прямого измерения.

Полученные данные обнаруживают необходимость индивидуализированного выбора панелей для исследования биовозраста (между биохимической, гематологической или функционально-психологической) и способа оцифровки полученных данных (только базовые величины прямого измерения или — в

математической модели в совокупности с их производными), а также с учетом состояния здоровья (наличие или отсутствие полиморбидности), пола и возраста пациента, что на данном этапе внедрения этой технологии может быть охарактеризовано как группо-специфическая персонализированная геродиагностика.

Статья подготовлена при частичной финансовой поддержке Гранта Ученого совета ФГБОУ ВО ГМУ Минздрава России, протокол № 8 от 15 мая 2020 года.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения в 2 т. 2-е изд. перераб. и доп. С.-Пб. Наука. 2008
2. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. Оценка темпа старения животных и человека с использованием биохимических, гематологических и функциональных показателей // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017. № 3. С. 70-75.
3. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н. различные методические приемы цифровизации в измерении биовозраста человека // Новые информационные технологии в образовании и науке. 2020. № 3. С. 28-31.
4. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Леонтьев С.Л., Сазонов С.В. Программа для ЭВМ «Bioage polinom» // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2012613817. Заявка № 2012611835 от 15.03.2018.
5. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Лукаш В.А., и др. Способ определения биологического возраста у мужчин // Патент на изобретение RU 2617313 С1, 24.04.2017. Заявка № 2016129302 от 18.07.2016.
6. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Лукаш В.А., и др. Способ определения биологического возраста у женщин // Патент на изобретение RU 2617801 С1, 24.04.2017. Заявка № 2016129651 от 19.07.2016.
7. Гаврилов И.В., Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л. и др. Скрининг функциональных, биохимических и клеточно-гемато-

- логических показателей организма как маркеров процесса старения человека // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15. № 5. С. 691-703.
8. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Является ли старение болезнью? Точка зрения биодемографов // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С. 841-842.
9. Голубев А.Г. Является ли старение болезнью? Точка зрения биogerонтолога: старость ≠ болезнь // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С.845-847.
10. Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Гаврилов И.В. и др. Медицинские диагностические и лечебные клеточно-метаболические технологии в превентивной геронтологии и гериатрии - итоги работы за 10 лет // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016. Т. 59. № 4. С. 76-86.
11. Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л., Лукаш В.А. Метаболизм клеточных структур при старении и стрессе. Монография // Екатеринбург, 2017.
12. Москалев А.А. Является ли старение болезнью? Точка зрения генетика // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С. 843-844.
13. Мякотных В.С. Является ли старение болезнью? Точка зрения гериатра // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С. 848-850.
14. Dauber K., Becker D., Odendahl M. et al. Enumeration of viable CD34(+) cells by flow cytometry in blood, bone marrow and cord blood: results of a study of the novel BD™ stem cell enumeration kit. *Cytotherapy*. 2011; 2: 449-458.
15. Justice J.N., Ferrucci L., Newman A.B. et al. A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup // *Geroscience*. 2018. Vol. 40. № 5-6. P.419-436. doi: 10.1007/s11357-018-0042-y.
16. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. // *Cell*. 2013. Vol. 153. № 6. P.1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.